

• 病例报告 •

结缔组织病合并原发性骨间变性大细胞淋巴瘤 1 例并文献复习*

常灿¹ 苏湛¹ 王雪梅¹ 吴少玲¹ 刘松林² 王晓霞¹ 姚如永³

[关键词] 间变性大细胞淋巴瘤;骨;结缔组织病

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2014.01.019

[中图分类号] R733.4 [文献标志码] D

Connective tissue diseases with primary bone anaplastic large cell lymphoma: a case report and review of literature

Summary A patient of connective tissue diseases with primary bone anaplastic large cell lymphoma was reported and related literatures were reviewed. The patient was given chemotherapy alone and achieved hematologic and imaging complete remission, then was still in the follow-up period.

Key words anaplastic large cell lymphomas; bone; connective tissue diseases

间变性大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphomas, ALCL)属于非霍奇金淋巴瘤的一种特殊类型,约占非霍奇金淋巴瘤的2%~8%,属于侵袭性淋巴瘤。Stein等^[1]最初于1985年对其命名,并描述了其组织学特征。ALCL分为原发系统型和皮肤型两种类型,原发系统型根据肿瘤细胞是否表达间变淋巴瘤激酶(ALK)分为ALK⁺ALCL和ALK⁻ALCL。原发性骨ALCL属于原发系统型ALCL,临床上原发骨淋巴瘤较少见,原发性骨ALCL更少见。由于该病的发病率低,临床医师对其认识有限,易发生误诊、漏诊。本文对我院收治的1例结缔组织病合并原发性骨ALCL患者的资料进行整理分析,并对相关文献进行复习,以提高对该病的诊治。

1 病例资料

患者,女,34岁,因右手遇冷变色10年余,胸背部痛45d,反复发热1个月余首次入住风湿免疫科。体检:左侧Ⅲ、Ⅳ胸肋关节处压痛,双侧肋缘压痛,右髋髂关节处压痛,右“4字征”(+)。辅助检查:抗核抗体阳性,颗粒型,滴度1:10000。ENA酶谱:抗Sm(±),抗SSA抗体阳性(+++),抗Ro-52抗体阳性(+++),抗SSB抗体阳性(+++),抗PM-Scl抗体阳性(+++),抗PCNA抗体阳性(+++)。总补体活性:60.4 U/ml。C-反应蛋白:109 mg/L。血沉:92.5 mm/h。全身骨显像:全身骨骼骨质疏松样改变,双侧髋髂关节退行性病变可能性大。诊断为结缔组织病(系统性红斑狼疮)。

给予对症支持治疗后,胸背部疼痛未缓解,并出现夜间低热,再次就诊我院并入住脊柱外科。体检:脊柱颈胸段生理曲度可,T1~T3棘突及椎旁压痛,椎旁肌紧张,前屈后伸活动受限,双侧肘内侧及腋窝处感觉功能减退,右下肢“4字征”阳性。血常规:白细胞计数 $11.3 \times 10^9/L$,血红蛋白126 g/L,血小板计数 $392 \times 10^9/L$ 。胸椎磁共振成像:胸椎占位并T1压缩性骨折可能性大。全身骨显像:第2、3、8胸椎,骶骨,双侧髋髂关节放射性异常浓聚,全身多发性骨转移可能性大。骨髓像:淋巴系占12.5%。增生骨髓像,粒红两系可,巨核数多,血小板易见。初步诊断:胸椎病变(T1、T2)。治疗:排除手术禁忌证后行胸椎后路病灶清除减压植骨内固定术。术后胸Ⅰ、Ⅱ椎体病理结果示:软组织内见大量淋巴细胞、浆细胞、中性粒细胞浸润及少量多核巨细胞,组织内见一直径0.4 cm区域,细胞异型明显,胞体大,细胞核不规则。免疫组织化学示:异型大细胞CD30(+),ALK(+),LCA(+),Mum-1(+),Bcl-6(+),ki-6阳性率约50%。其他免疫组织化学:CD3少量(+),CD20少量(+),CD68(+),波形蛋白(-),Bcl-2(-),CD10(-),CK(-),CD38(+),CD138(+)。病理诊断:考虑ALK⁺ALCL。根据临床表现、血液学指标、细胞形态学、影像学以及术后胸椎病理,明确诊断为:原发骨ALK⁺ALCL、结缔组织病(系统性红斑狼疮),转入血液科治疗。给予单纯CHOP(环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、泼尼松)方案治疗6个疗程,未联合放射治疗,复查获得临床和影像学缓解,自行终止治疗。

2 讨论及文献复习

原发骨淋巴瘤是指病变限于骨骼系统或周围

*基金项目:山东省科技发展计划项目(No:2012GSF11819)

¹青岛大学医学院附属医院血液科(山东青岛,266003)²青岛大学医学院附属医院泌尿外科³青岛大学医学院附属医院中心实验室

通信作者:吴少玲,E-mail:qdwushaoling@163.com

软组织浸润,且不存在骨外其他病变的淋巴瘤,属于结外淋巴瘤。研究发现^[2],原发骨 ALCL 具有独特的生物学和临床特征,与骨外其他病变部位原发系统型 ALCL 存在一定的差异。原发骨 ALCL 病变部位局限于一处或多处骨骼,溶骨性破坏为主,以长骨、脊柱和骨盆受累最为常见,主要表现为局部骨痛、骨质破坏,局部症状严重,全身症状少见;发病人群以青、中年为主,平均年龄为 25 岁左右,以男性为主;总体预后较差。本例患者经全身体格检查,未发现肿大淋巴结和内脏器官占位性病变,术后病理诊断为 ALK⁺ ALCL,提示骨骼病变为原发性。

原发骨 ALCL 的临床表现缺乏特异性,实验室检查无特殊性,影像学表现以弥漫性溶骨性破坏为主,核素显像可见核素异常浓聚,诊断存在一定的难度,容易在临床中误诊及漏诊。原发骨淋巴瘤诊断时需排除其他部位淋巴瘤引起的骨骼转移,需与骨髓炎、小圆细胞肿瘤、转移癌、黑色素瘤、霍奇金淋巴瘤等疾病相鉴别。因此,原发骨 ALCL 的诊断需结合临床、影像学、病变部位病理组织学及免疫组织化学等检查。根据原发骨淋巴瘤的诊断标准^[3],总结原发骨 ALCL 的诊断要点如下:①病变首发部位在骨骼;②临床和辅助检查未发现骨骼外其他淋巴瘤病灶;③确诊为原发性骨 ALCL 6 个月,经临床和辅助检查仍未发现骨骼外其他部位淋巴瘤存在;④病理组织形态学和免疫组织化学检查证实。

原发骨淋巴瘤的治疗以经典 CHOP 方案为主,而关于是否联合局部放射治疗的报道结果不一。在 Ramadan 等^[4]的研究中,单纯 CHOP 方案化疗的患者 10 年总生存率(OS)为 56%,而 CHOP 方案联合放射治疗的患者 10 年 OS 率仅为 25%。Beal 等^[5]回顾性分析结果显示,放化疗(CHOP 方案)结合治疗的患者 5 年 OS 率为 95%,单用 CHOP 方案化疗患者的 5 年 OS 率为 81%,单用放疗患者的 5 年 OS 率为 70%。各研究中心结果的差异一方面可能与疾病个体化有关,另一方面可能与研究样本数较少有关。因此放化疗联合治疗与单纯化疗的疗效比较未得出确切的结论,但化疗仍在联合治疗中占主导地位。原发骨淋巴瘤以骨痛、骨质破坏为主要临床表现,Power 等^[6]研究报道,对于存在多部位骨痛的患者应用 CHOP 方案联合双磷酸盐治疗后,骨痛症状明显减轻,且获得 2 年内临床和影像学上的缓解。本例患者单纯应用 CHOP 方案化疗 6 个月,获得临床症状缓解。

Morris 等^[7]于 1994 年首次发现 ALCL 最常见的染色体异常为 t(2;5)(p23;q35),融合成 NPM-ALK 基因。约 60% 的 ALCL 患者涉及 ALK 基因的重排,其预后与 ALK 基因的表达有关,研究认为

ALK 基因是 ALCL 的良好预后指标。ten Berge 等^[8]对 51 例临床资料进行分析,ALK⁺ ALCL 患者的 5 年生存率为 88%,明显优于 ALK⁻ 患者的 35%($P < 0.05$)。Falini 等^[9]研究得出,ALK⁺ ALCL 患者的缓解率为 77.3%,总有效率达 92.3%。而 Nagasaka 等^[2]研究发现,16 例原发骨 ALCL 患者中 6 例表达 ALK 基因,其中 5 例 ALK⁺ 患者在 2 年内复发死亡。以上研究表明,ALK 基因并非是原发骨 ALCL 的良好预后预测指标,ALK⁺ 原发骨 ALCL 的总体预后较差。本例患者症状缓解后自行终止治疗,正处于随访中。

目前,结缔组织病与恶性肿瘤的相关性引起一些学者的关注。研究发现,结缔组织病患者发生恶性肿瘤的概率较普通人群较高,且合并恶性肿瘤时可以结缔组织病样表现为首发症状,与原发结缔组织病活动极易混淆。淋巴瘤与结缔组织病可有以下 2 种关系^[10]:①长期患有结缔组织病的患者淋巴瘤的发生率高,可能与机体免疫功能紊乱、病毒感染、治疗原发结缔组织病的免疫抑制剂不良反应等有关;②淋巴瘤的代谢产物直接对骨关节肌肉组织产生影响或者积聚引起疼痛。另外,淋巴瘤可以结缔组织病样症状和体征为首发表现,但其发病机制尚未明确。肿瘤既可以与结缔组织病同时出现,也可在结缔组织病确诊数年之后或之前发生。但大部分病例显示,肿瘤易与结缔组织病同时或后于结缔组织病发生。这提示在临床中对于以原发结缔组织病活动不易解释的临床表现,应警惕继发或合并肿瘤的可能性,应进行积极有效的检查及诊治。本例患者在我院首先诊断为结缔组织病(系统性红斑狼疮),随后因胸背部疼痛未缓解,行相关检查后确诊为原发骨 ALCL,病史较短,区分结缔组织病与淋巴瘤的关系较困难。

综上所述,原发骨 ALCL 的预后较差,且在临床中易误诊、漏诊,需要我们对诊断要点熟练掌握,以达到早期诊断、早期治疗的目标,提高其缓解率及生存率。另外,在临床中遇到结缔组织病患者出现少见血液学检查异常时,应反复检查,查找病因,排除并发恶性肿瘤的可能性。然而,由于此类疾病的发病率较低,临床认识及研究受到一定限制,需继续积累病例或多地区协作扩大样本量,以对结缔组织病合并淋巴瘤的患者进行更早期的诊治。

参考文献

- [1] STEIN H, MASON D Y, GERDES J, et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue; evidence that Reed-Stenberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells[J]. Blood, 1985, 66: 848-858.

- [2] NAGASAKA T, NAKAMURA S, MEDEIROS L J, et al. Anaplastic large cell lymphomas presented as bone lesions; a clinicopathologic study of six cases and review of the literature [J]. *Mod Pathol*, 2000, 13: 1143–1149.
- [3] 薛梅, 丁利, 朱玲, 等. 单倍体相合移植治疗自体移植后复发的原发骨霍奇金淋巴瘤 1 例并文献复习[J]. *临床血液学杂志*, 2013, 26(1): 26–28.
- [4] RAMADAN K M, SHENKIER T, SEHN L H, et al. A clinicopathological retrospective study of 131 patients with primary bone lymphoma: a population-based study of successively treated cohorts from the British Columbia Cancer Agency [J]. *Ann Oncol*, 2007, 18: 129–135.
- [5] BEAL K, ALLEN L, YAHALOM J. Primary bone lymphoma: treatment results and prognostic factors with long-term follow-up of 82 patients [J]. *Cancer*, 2006, 106: 2652–2656.
- [6] POWER D K, BIRD B H. Bisphosphonates and primary bone lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2009, 50: 676–677.
- [7] MORRIS S W, KIRSTEIN M N, VALENTINE M B, et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Science*, 1994, 263: 1281–1284.
- [8] TEN BERGE R L, OUDEJANS J J, OSSENKOPPELE G J, et al. ALK expression in extranodal anaplastic large cell lymphoma favours systemic disease with (primary) nodal involvement and a good prognosis and occurs before dissemination [J]. *J Clin Pathol*, 2000, 53: 445–450.
- [9] FALINI B, PILERI S, ZINZANI P L, et al. ALK+ lymphoma: clinico-pathological findings and outcome [J]. *Blood*, 1999, 93: 2697–2706.
- [10] 蔡晓燕, 董光富. 结缔组织病并发恶性肿瘤 80 例临床分析[J]. *中国医师进修杂志*, 2011, 34(6): 61–63.

(收稿日期: 2013-09-26)

以中枢神经系统浸润为首发症状的套细胞淋巴瘤 1 例并文献复习*

侯军¹ 胡晓静¹ 韩颖¹ 孟秀琴¹ 施菊妹¹

[关键词] 中枢神经系统浸润; 套细胞淋巴瘤; 诊断

doi: 10.13201/j.issn.1004-2806.2014.01.020

[中图分类号] R733.4 [文献标志码] D

Mantle cell lymphoma with central nervous system infiltration as the initial symptom: a case report and review of literatures

Summary A case of 56 years old male mantle cell lymphoma (MCL) patient with central nervous system infiltration as the initial symptom was reported. He had a progressive limbs numbness and weakness firstly and then appeared chest segmental tension. Electromyography showed the neurogenic damage in double arms. Cerebrospinal fluid infiltration was confirmed by a large number of white blood cells ($10.0 \times 10^6/L$) and high concentration of protein (1007 mg/L). Flow cytometry analysis of cerebrospinal fluid revealed 6.7 percent of abnormal cells, positive for CD5 and negative for CD10 expression at the same time. PET-CT demonstrated that there had a mild increased intake of FDG in cervical and thoracic spine without obvious destruction in vertebral body. Routine blood test showed that the number of white blood cells was $21.89 \times 10^9/L$ with 31 percent of abnormal cells. Furthermore, the laboratory results showed 5 percent of blast lymphocytic cells in bone marrow and 38.3 percent of monoclonal mature small B lymphocytic cells with CD5-positive and CD10-negative expression in peripheral blood. FISH showed IGH/CCND1(+) fusion gene. At last, this patient was diagnosed with MCL.

Key words central nervous system infiltration; mantle cell lymphoma; diagnosis

1 病例资料

患者,男,56岁,既往体健,无神经系统疾病史。

2012年11月起无明显诱因突发左侧肢体麻木、无力,伴前胸部节段性紧绷感、麻木感,且症状进行性加重,并出现右侧肢体和足底麻木,伴腹胀、暖气,无口角流涎,无头晕、头痛、胸闷、胸痛、腹痛、呕血及黑便。有盗汗,半年体重下降10 kg。入我院神

* 基金项目:上海市卫生局资助项目(No:2010081)

¹ 同济大学附属第十人民医院血液科(上海,200072)

通信作者:施菊妹, E-mail: shijumei@hotmail.com